

A 61 k 31 D 0  
A 61 c 30 C 4

昭46-10436

## ⑩特許公報

④公告 昭和46年(1971)3月16日

発明の数 1

(全9頁)

1

2

## ⑭虫歯予防用の口腔用組成物

⑮特 願 昭42-83355

⑯出 願 昭42(1967)12月27日

優先権主張 ⑰1966年12月29日⑱アメ 5  
リカ国⑲605614⑳発 明 者 ロバート・ジョン・グレーベンス  
テターアメリカ合衆国オハイオ州シン  
シチナ・コウルレイン・アベニユ 10  
10244同 ウィリアム・ジョン・グリーブス  
ティンアメリカ合衆国オハイオ州シン  
シナチ・クローバーナック・アベ 15  
ニユ7441同 ジェームズ・ストーン・ウィダー  
アメリカ合衆国オハイオ州シン  
シナチ・ウエスト・ガルブレイス  
・ロード200 アダムズ・ハウ 20  
ス・7㉑出 願 人 ザ・プロクター・エンド・ギャンブ  
ル・カンパニーアメリカ合衆国オハイオ州シン  
シチナ・イースト・シックスス・ 25  
ストリート・301

代 理 人 弁理士 猪股清 外2名

## 発明の詳細な説明

本発明は虫歯予防用の改良された口腔用組成物 30  
中に用いるための新しい化合物に関するものであ  
る。特に gem-ジホスホン酸類の新規な第1ス  
ズ塩類およびこれらの塩類と弗化物イオンを発生  
する水溶性物質とを共に含んでいる虫歯予防用の  
安定な口腔用組成物とに関するものである。 35

本明細書中において用いられる「口腔用組成物」  
(「oral composition」)という語は通  
常の使用方法においては激しく摂取されるような

ことはないが、しかし實際上歯の表面すべてと接  
触するのに十分な時間のあいだ口腔中に保存され  
ているような製品を意味している。このような製  
品は、たとえば、歯みがき、口腔洗浄剤(mou-  
thwashes)、チューインガム、および歯科医  
が用いる歯用予防ペーストや局所用水薬などを含  
んでいる。

ある種の金属イオンが口腔組成物の虫歯防止効  
力(anticariogenic efficacy)に重  
大な影響力を有し得るということはすでに知られ  
ている。たとえば、学術的文献において、弗化物  
とともに第1スズイオンを生成するような材料を  
用いると弗化物のみで得られるよりもさらに効果  
的な虫歯防止剤が得られることが示されている。  
[J.C. Muhler ら、J.A.D.A., 51, 665  
(1955)]。

第1スズを含む安定な口腔組成物、特に水溶液  
組成物、を処方することにおいて発展してきた問  
題の1つは、さらに高い原子価状態に酸化された  
り、水酸化第1スズに加水分解されたり、および  
(又は)組成物のその他の成分と反応して非常に  
安定なコンプレックスもしくは難溶性の化合物を  
形成したりするような、この金属の性質である。  
上記のことのいずれが起つてもスズは歯のほうろ  
う質と反応しないようなものになってしまう。こ  
の非反応性状態にあるスズは、ここでは「利用価  
値のないもの」(unavailable)とする。

歯のほうろう質中に活性な形で2価のスズを保  
持するためにいろいろを試みが行われてきた。

たとえば、ノリス(Norris)らは1960年7  
月26日に許可された米国特許第2946725  
号において第1スズイオンの「リザーバー」(「  
reservoir」)としてピロリン酸第1スズの  
ようなほんの少し可溶な第1スズ塩を弗化第1ス  
ズのような水溶性第1スズ塩とともに用いること  
を示している。可溶性塩から誘導された第1スズ  
イオンは歯のほうろう質と反応するかまたは加水  
分解などを通して利用価値のないものになつてし

まうかするのだが、ほんの少ししか溶けない第1スズ塩はゆつくりと溶解して、減少してしまつた第1スズイオンの代りとなる。しかしながら、このピロリン酸陰イオンは時間がたつと正リン酸塩に加水分解し、その結果ピロリン酸第1スズの「リザーバー」能力は徐々に消失する。

ホリデー (Holiday) らは1963年10月1日に許可された米国特許第3105798号 Sn(II) をアルドニツク酸とともに水溶性の第1スズアルドネート (stannous aldinate) の形の錯塩にすることによつて歯のホウロウ質に活性な2価のスズを維持することを含んでいるような、ノリスらよりも進歩したものを公表している。安定なそして利用し得る形状で2価のスズを貯蔵しておくという類似の試みは1966年3月2日米国に出願された米国出願第546535号においてウィリアム・J・グリーブスタイン (William J. Griebstein) によつて提出されているが、そこではこの目的のためにヒドロキシエチルニトロソ酢酸、メターヒドロキシ安息香酸、1・2・3-プロパントリカルボン酸、イタコン酸、またはリンゴ酸の第1スズコンプレックスの使用が示されている。これらのコンプレックスは水溶液中でのそれらの溶解度で特徴づけられていて、そしてこれらのコンプレックス類の強度 (strength) は2価のスズが失活させられる影響からは保護されているが、歯のホウロウ質と反応するのを妨げるほど強くはない程度のものである。このように、2価のスズを保持するためのホリデーおよびグリーブスタインの試みは安定性と反応性の中間の道を示したものであり、その結果それから誘導された2価のスズはより安定性の悪いコンプレックスの場合ほど歯のホウロウ質との反応に有用なものではない。

ここで、ゆつくりと溶解して弱い第1スズコンプレックスを生じるようなある種の溶解性の低い有機第1スズ塩を提供する処の活性な2価のスズの維持についてのさらに効果的な方法が今や見出されたのである。これらのコンプレックスはいままでの可溶性コンプレックスよりも歯のホウロウ質に対してより一層反応性があり、しかし一方その陰イオンはノリスらのピロリン酸塩よりも加水分解に対してより一層安定であり、時間がたつてもより大きな安定性を示している。このように、2価のスズの保持に対するいままでの技術の両方

のそれぞれ有利な点が、ここに提供された試みで実現されたのである。

本発明の第1スズ塩類は安定で反応性のある形で2価のスズを保持するという見地からみられる有利な点に加えて、またこれらの塩類のカルシウムヒドロキシアパタイト (calcium hydroxyapatite) 結晶の生長を妨害することによつて歯石 (dental calculus) の発達を遅らせるのに役立つている。それゆえこのような塩類を含んでいる口腔組成物は改良された虫歯防止作用と改良された歯石防止作用との両方をもたらすものである。

したがつて、本発明の第1の目的は虫歯予防用に口腔用組成物中に用いるための改良された第1スズ化合物を提供することである。

本発明の第2の目的は、虫歯予防用に口腔用組成物中に用いられた時に加水分解したり反応しないものに変化したりすることの少ない改良された第1スズ化合物を提供することである。

本発明の第3の目的は、その組成物の寿命すべてにわたつて歯のホウロウ質と高度に反応するような形に2価のスズの安定な供給源を含んでいる口腔用組成物を提供することである。

本発明の第4の目的は、虫歯防止特性と歯石防止特性との両方を有しているような改良された口腔用組成物を提供することである。

本発明のこれらの目的およびその他の目的は以下の記述から明らかになるだろう。

一般に本発明ではメタンジホスホン酸 ( $\text{CH}_2(\text{PO}_3\text{H}_2)_2$ 、略称MDP) 又はエタン-1-ヒドロキシー-1,1-ジホスホン酸 ( $\text{CH}_3 > \text{C}(\text{PO}_3\text{H}_2)_2$ 、略称EHDP) の新規で有用な第1スズ塩を用いるのである。

本発明の第1スズ塩類がそれから誘導されている gem-ジホスホン酸はたとえば G. M. コソポフ (Kosolopoff) によつて J. Amer. Chem. Soc., 75, 1500 (1953) に記述された方法に従がつてハロゲン化アルキルを用いてテトラアルキルメタンジホスホネートの中心炭素原子におけるアルキル化を行うことによつて調製される。それにかわつて gem-ジホスホン酸を調製する好ましい方法はここに参考文献として示す以下の米国特許明細書および本邦出願中の明細書に明らかにされている；すなわち

米国特許第3213030号、1965年10

## 19日公告

特願昭39-14721号、(昭和39年3月17日出願)、特公昭43-21181号公報参照

特願昭41-62956号、(昭和41年9月24日出願)、特公昭45-21380号公報参照

特願昭41-75158号、(昭和41-11月15日出願)

特願昭41-85544号、(昭和41年12月10日出願)

特願昭41-49863号、(昭和41年7月29日出願)、特公昭43-933号公報参照

## 実施例 I

メタンジホスホン酸のジ第1スズ塩を以下の方法で製造した。すなわち、米国特許第3213030号の記載の方法にしたがつて造られた純度99.8%のメタンジホスホン酸35.2gを窒素雰囲気(nitrogen blanket)下に酸素を含まない蒸留水1000ml中に溶解する。次いで純度93.6%の $\text{SnCl}_2$ (無水物)8.10gを窒素雰囲気下に酸素を含まない蒸留水750ml中に溶解する。この $\text{SnCl}_2$ 溶液をメタンジホスホン酸溶液中に激しく攪拌しながら加える。3分間の攪拌の後、窒素雰囲気下に沈澱物をブフナー漏斗で濾過して取り出す。この沈澱物を無水アセトンで3回洗滌し、その後アセトンを蒸発させて除く。収量76g、分析値は次の通り。

	測定値	理論値
炭 素	3.2	2.93
水 素	1.0	0.49
リ ン	14.3	15.15
2価のスズ	53.6	58.0

## 実施例 II

エタン-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホン酸のジ第1スズ塩を次のようにして調製した。すなわち、51.6gのエタン-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホン酸(1966年5月31日に米国出願された米国特許出願第554134号中に明らかにされている方法にしたがつて造られた)を窒素雰囲気下に酸素を除去した蒸留水750ml中に溶解する。12Nの $\text{HCl}$ 20mlでぬらされた $\text{SnCl}_2$ 99.4g(無水物、純度99%)を窒素雰囲気下に酸素を除去した蒸留水500ml中に溶解する。

この $\text{SnCl}_2$ 溶液をエタン-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホン酸溶液に急速にそして激しく攪拌しながら加える。添加してから3分間の攪拌後に沈澱した塩を濾紙を用いて窒素雰囲気下に濾別する。濾別した固体を乾燥アセトンで3回洗滌する。収量は57.9g、以下のような分析値を有す。

	測定値	理論値
炭 素	5.3	5.46
水 素	1.2	0.91
リ ン	12.9	14.1
全スズ	51.1	54.0

広範な範囲の弗化物が本発明の組成として用いられてよい。特に、水溶性中で少なくとも25p.p.m.の弗化物イオンを与えることのできるような水溶性弗化物はいずれも本発明を都合よく実行するのに用いることができる。

本発明で用いようと考えられる弗化物塩類の中には以下のようなものがある。

## 無機弗化物

弗化第1スズ  
弗化ナトリウム  
弗化カリウム  
弗化リチウム  
弗化セシウム  
弗化アンモニウム  
弗化アルミニウム  
弗化第2銅  
弗 化 鉛  
弗化第2鉄  
弗化パラジウム  
弗化ニッケル  
弗 化 銀  
弗化ジルコニウム

## 有機弗化物

(1) 次のような水溶性アミンハイドロフロライド:  
ヘキシルアミンハイドロフロライド  
ラウリルアミンハイドロフロライド  
ミリスチルアミンハイドロフロライド  
デカノルアミンハイドロフロライド  
オクタデセニルアミンハイドロフロライド  
ミリストキシアミンハイドロフロライド  
ジエチルアミンエチルオクチルアミドハイドロフロライド  
ジエタノールアミノエチルオレイルアミドハイドロフロライド

ジエタノールアミノプロピル-N'-オクタデ  
セニルアミンジハイドロフロライド

1-エタノール-2-ヘキサデシルイミダゾリ  
ンジハイドロフロライド

オクトイルエタノールアミンハイドロフロライド

8個~20個の炭素原子を含んでいるアルキル、  
アルキロール、アルケニルもしくはアルキレン基  
のような少なくとも1つの炭化水素基を含んでい  
るようなこのクラスのこれら化合物はその表面活  
性的特性のゆえに本発明の組成物中で用いるのに  
特に好ましい。これらのものの製造方法と同時に  
これらのおよびそのほかの取扱い可能なアミンハ  
イドロフロライド類は1963年3月26日に許  
可された米国特許第3083143号においてシ  
ュミット(Schmid)らによつて明らかにされて  
いる。

(II) 一般式  $(\text{HOOCXH}_2\text{X})_n \text{N}^+(\text{OYH}_2\text{Y} + 1)^{\frac{1}{2}} - n \text{F}^-$

(ここにXおよびYはそれぞれ1~4の整数で  
あり、そしてnは1~3の整数)の化合物。この  
ような化合物は、たとえば、ジメチルジエタノール  
アンモニウム弗化物、トリメチルエタノールア  
ンモニウム弗化物、およびメチルトリエタノール  
アンモニウム弗化物を含んでいる。さらにこのほ  
かのこれら化合物の例およびそれらを製造する方  
法は1966年2月15日に許可された米国特許  
3235459中に示されている。

(III) アミノ酸および弗化水素酸もしくは弗化物の  
水溶性添加化合物；

このクラスの弗化物の例は次のようなものを含  
んでいる；

ベタインハイドロフロライド

サルコシン第1スズ弗化物

アラニン第1スズ弗化物

グリシンカリウム弗化物

サルコシンカリウム弗化物

グリシンハイドロフロライド

リジンハイドロフロライド

アラニンハイドロフロライド

ベタインジルコニウム弗化物。

これら化合物の製造方法と同様に、このクラス  
の化合物の追加の取扱い可能なものの例は1960  
年3月15日に許可されたカナダ特許第594553  
号中にシュミットによつて示されている。

本発明の組成物中に用いられた弗化物塩の量は

全組成物の百分部当り少なくとも弗化物イオン約  
25部を与えるのに十分な量でなくてはならない。  
極度に多量の弗化物イオンはその組成物の必要と  
している特性を認められるほど強調することにな  
らず、むしろそれが有害な影響を及ぼすかも知れ  
ない。したがつて、本発明の組成物は全組成物当  
り全量4000P.P.m.以上の弗化物を含ん  
でいない。そして歯みがき組成物の場合には  
3000P.P.m.以上にならないのが好まし  
い。

gem-ジホスホン酸ジ第1スズ塩は重量比で本  
発明の組成物の約0.05%~約5.0%を構成して  
いる。約0.05%以下ではその製品の通常の貯蔵  
期間(shelf-life)を通じていつでも反応性  
に富んだ2価のスズの有効な量を維持するのに充  
分ではない。一方約5.0%以上では収斂味(astringent taste)を生じ、風味上の問題  
が起る。好ましいのは、重量比で約0.1%~約  
1.0%の範囲内の濃度でgem-ジホスホン酸ジ第  
1スズ塩類を用いることである。

少なくとも3000PPmの2価のスズを与え  
るに十分な量でそして弗化物4000P.P.m.  
以上にならないような量で2価のスズの添加源と  
して弗化第1スズを用いるのが好ましい。しかし  
ながらこれらの組成物中に含まれた2価のスズの  
すべてがgem-ジホスホン酸第1スズ塩から誘導  
され得る。いずれにしても、全2価のスズ含有量  
は約15~約10000PPmであつてよく、好  
ましい範囲は約50~約8000PPmであ  
る。

本発明による口腔用組成物は弗化第1スズもし  
くは塩化第1スズのような水溶性第1スズ塩にこ  
こで特徴づけられたようなgem-ジホスホン酸を  
加えることによつてその場で相当するgem-ジホ  
スホン酸ジ第1スズ塩を形成して製造することも  
できるということは技術に精通した者にとつては  
明らかである。

本発明の組成物のpHは約2.5と7との間にあ  
り、好ましい範囲は約4.0から6.5である。約pH  
7以上ではホウロウ質と反応するのに利用し得る  
第1スズイオンの損失はあまりにも急速であり、  
そしてある種の風味剤、特にエステル類は急速に  
質の低下をまねく。約2.5以下というようなあま  
りにも低いpHでは、殆んどの人々に非常に好ま  
しくないような収斂味を生ずる。またそのような

pHは発泡剤のある種のものを加水分解し、それによつて不愉快な「脂肪酸味」を生じそして使用に際し得られる泡の量を減少させる。さらに2.5以下のpH値ではこの組成物が貯蔵されている金属チューブを腐食させる原因となり易く、そしてもしも研磨剤として用いられるならば縮合されたりん酸塩のようなその他の成分を加水分解し易くなる。このような加水分解は陰イオンと非常に安定なコンプレックスを形成することができるかあるいは非常に不溶性の化合物として沈殿することのできるような陰イオンを生成することによつて第1スズイオンの効果を低減する。

ここに記載された基本的成分に加えて、本発明の組成物は通常の歯みがき、口腔洗浄剤、などの組成物を含んでよい。たとえば、練歯みがきは研磨剤、発泡剤、バインダー、湿潤剤、香料および甘味剤を通常含んでいる。

研磨剤はここに指定されたpH範囲において比較的不可溶性でありそして比較的安定であることが望ましい。この研磨剤は歯の表面に引付き傷を造つたり、歯のゾーグ質を過度に摩いたりするように過度に研磨することは好ましくない。しかし歯を清浄にするのに丁度充分な研磨能力を有することが望ましい。本発明を実施するにあつて、これらの特性を有し、そして第1スズイオンおよび弗化物イオンと充分に融和し得るようないかなる歯用研磨剤でも用いてよい。

本発明の弗化物含有歯みがき中に用いる好ましい研磨剤は不可溶性の縮合りん酸塩および水不浸透性で架橋した熱硬化性樹脂を含んでいる。このような縮合した不可溶性りん酸塩の例はピロリン酸カルシウム、不可溶性の高度に重合したポリリン酸カルシウム(しばしばポリメタリン酸カルシウムといわれる)、および不可溶性の高度に重合したポリリン酸ナトリウム(しばしば不溶性メタリン酸ナトリウムといわれる)を包含している。用いる樹脂研磨剤の例はメラミンおよび尿素もしくはそのいずれか一方とホルムアルデヒドとの特定の縮合物であり、そのほかのものは1962年12月25日に許可された米国特許第3070510号明細書中に十分に記載されている。研磨剤の混合物も用いてよい。

本発明の歯みがき中の研磨剤物質の全量は重量比で歯みがきの0.5%から95%までの範囲である。好ましいのは、練歯みがきで重量比で20～

60%、粉歯みがきで重量比で60～95%を含んでいるものである。

歯みがきは通常発泡剤を含んでいる、しかしながらそれは本発明を実施するのに決定的なものではない。本発明の組成物のpH範囲内で適当に安定でありそして泡を形成するものであるならば、通常用いられている発泡剤のいかなるものでも使用することができる。何も限定するものではないが、適当な発泡剤の例は、ヤシ油モノグリセリドスルホン酸ナトリウムのような約8～18個の炭素原子のアルキル基を有する水溶性アルキル硫酸塩；ナトリウム-N-メチル-N-パルミトイルタウライドのようなタウリンの脂肪酸アミドの塩類；イセチオン酸(isethionic acid)の脂肪酸エステル塩類および2～6個の炭素原子を有する飽和脂肪族モノアミノカルボン酸の実質上飽和の脂肪族アシルアミド、などであり、このアシル基はナトリウムN-ラウリルサルコサイド(sarcoside)のように12～16個の炭素原子を含んでいる。

本発明の組成物においては発泡剤は重量比で全組成の0.5%～5.0%の量を用いてよい。

練歯みがきの製造においては、幾分かのシッキング物質(thickening material)を加える必要がある。好ましいシッキング剤としてはナトリウムカルボキシメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルヒドロキシエチルセルロースのようなセルロースの水溶性塩類がある。カラヤゴム(gum karaya)、アラビヤゴムおよびトラガカントゴムのような天然ゴムもまたシッキング剤として用いてよいが、その処方によつては望ましくないにおいや風味の原因となりがちである。コロイド状ケイ酸マグネシウムアルミニウムまたは微細粉のシリカもその生目(texture)における改良のシッキング剤の一部として用いることができる。練歯みがきの0.5～5.0重量%の量のシッキング剤を用いると満足するような練歯みがきを形成することができる。

適当な湿潤剤にはグリセリン、ソルビトール、およびその他の多価アルコールが含まれる。この湿潤剤は練歯みがき組成の約35%までを構成してよい。

さらに口腔用組成物はウインターグリーン油、ハッカ油、スペアミント油、サツサfras油、およびアニス油のような少量の香料を含んでいる。

11

サツカリン、ブドウ糖、果糖、およびナトリウムシクラメート (sodium cyclamate) のような甘味剤もまたこの組成物中に通常少量加えられる。

本発明の幾つかの練歯みがきの実施態様が通常の混合法を用いて製造され、そして歯のホーロー質との反応についての有用性および安定性が試験された。

ホーロー質に活性な2価のスズを供給する期間についての練歯みがきの安定性は次のような方法で行なわれた加速エージング試験 (accelerated aging test) によつて測定された。すなわち、

試験試料を50℃の温度で定温に保ち、定められた時間後に練歯みがき1部と蒸留水3部とを10分間混合することによつて、溶解し得る2価のスズ濃度を決定した。次いで固型分を12000 r. p. mで30分間遠心分離して取り除き、上澄み液の1分割分中の2価のスズ濃度をヨウ素滴定で決定する。次いで試験試料の第2の分割分を水と混合し (ペースト1部に水3部) pH 6.2に調整しそのpH値を1時間保持する。上記のように遠心分離し2価スズ用の第2の分析に供する。この程度までpHをあげることで第1スズ塩の非溶解分すべてが溶液中に存在する結果となり、この第2の価がこの塩の「リザーバー」効力の尺度を与える。この結果を可溶性2価スズのP. P. m. として以下に報告する。

本発明の口腔用組成物の虫歯防止能 (anti-carries potential) は「ESR試験」 (enamel solubility reduction = ホーロー質溶解度の減少) で測定した。この試験の目的は薬液もしくは歯みがきスラリーでの処理によつて歯のホーロー質の溶解性の減少するのを化学的に測定することである。

この試験は健全な人歯、通常臼歯、犬歯、および小臼歯で行なつた。歯は洗浄され磨かれて、次いでその根をホーロー質の最下端以下約1/4インチを切り取る。損傷を受けているとみなされるいかなる歯の部分も青色のインレイ鑄造用ワックスで被覆した。この歯を長さの180 ml ビーカー中に設置し、その底部を青色インレイ鑄造ワックスで被覆する。この歯を歯用セメント中に設置し、

12

その完全なホーロー質部分のみが現われているようにする。

試験試料は各6本の歯の入った4個のビーカーで行なわれた。歯の設置されたビーカー中にpH 4.5で約100 mlの0.1 N 乳酸 (乳酸塩) 緩衝液を入れて、そして2時間のあいだ各1時間毎に緩衝液を新しくしながら定速 (1725 R. P. M.) モーターでこの溶液を攪拌することによつて歯が準備された。

この試験は37℃の定温水浴中にその歯の約半分の長さだけ浸漬された歯について行なわれた。この調製された歯のセットを浴中にこの高さを維持するようにクランプで止める。定速モーターを上から下げて、攪拌プロペラがビーカー中の歯の上約1/2インチのところにくるようにし、試験している間中この高さにプロペラを維持する。乳酸塩緩衝液の分割分40 mlをこの設置された歯に添加して、攪拌を始める。15分後、乳酸塩緩衝液を除去し、分析にかける。そしてこの設置された歯を蒸留水で3回すすぎ、処理工程用の水浴中に再び配置する。

試験用歯みがき15 gを水約45 mlと混合し、この混合液の約15 mlを15分間遠心分離する。遠心分離された歯みがきスラリーから上澄み液の1分割40 mlを設置された歯に加えて、攪拌を始める。5分間の処理後に、攪拌を止めて処理液を取り除く。歯を蒸留水ですすぎ、乳酸塩緩衝液の他の分割分40 mlを加えて15分間1725 R. P. M. で攪拌する。この後処理した乳酸塩溶液と前処理した乳酸塩溶液とをマルチン (Martin) とドーティ (Doty) の方法を用いてリンの分析を行なう。前処理と後処理の乳酸塩緩衝溶液中のリンの量の差を前処理の乳酸塩緩衝溶液中のリンの量で割ることによつてホーロー質溶解度減少の百分率を算出する。

本発明の種々の処方の練歯みがきを次の第1表に示し、それについて得られたエージングおよびESRのデーターを第2表に示す。第1表に記されている数字は重量百分率での濃度を示している。数値 (ESRおよびpH値以外の) は可溶性2価のスズのP. P. m. で示してある。第2表中の「as is」という指定はカッコ中に指示されたpHを示している。

第 1 表

実施例	液		体		研 磨 剤			S <sub>n2</sub>		弗 化 物		甘味剤	発 泡 剤			シ ッ ク ナ ー			その他
	H <sub>2</sub> O	ソルベ1	グリセリン	Ca <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	MUF <sup>2</sup>	FU <sup>3</sup>	S <sub>n2</sub> EHDP	S <sub>n2</sub> MDP	SnF <sub>2</sub>	NaF	SAS <sup>4</sup>		MgSO <sup>5</sup>	CMC <sup>6</sup>	V-Gum <sup>7</sup>	HEC <sup>8</sup>			
IV	25.7	19.6	9.8		14.7	22.5		0.98	0.39			0.27	2.38	0.79	1.03	0.39		1.47	
V	26.19	19.6	9.8		14.7	22.5		0.49	0.39			0.27	2.38	0.79	1.03	0.39		1.47	
VI	26.44	19.6	9.8		14.7	22.5		0.245	0.39			0.27	2.38	0.79	1.03	0.39		1.47	
VII	23.4	21.6	10.8		14.9	22.3		0.49	0.49			0.47	3.43				1.37	1.56	
VIII	22.83	21.6	10.8		14.9	22.3		0.25	0.49			0.47	3.43				1.37	1.56	
IX	25.5	19.38	9.69	37.8				0.48	0.39			0.14	2.35	0.78	1.02	0.39		1.45	
X	26.37	19.38	9.69	37.8				0.24	0.39			0.14	2.35	0.78	1.02	0.39		1.45	
XI	26.13	19.38	9.69	37.8			0.48		0.39			0.14	2.35	0.78	1.02	0.39		1.45	
XII	25.04	20.0	10.0		15.0	23.0		0.1	0.4			0.27	2.43	0.81	1.05	0.4		1.5	
XIII	25.01	20.0	10.0		15.0	23.0		0.25			0.276	0.27	2.43	0.81	1.05	0.4		1.5	
XIV	21.88	22.0	11.0		15.2	22.8		0.1	0.5			0.48	3.50				1.40	1.14	
XV	25.43	20.0	10.0		15.0	23.0		0.1			0.276	0.27	2.43	0.81	1.05	0.4		1.5	
XVI	26.30	19.4	9.7	37.83			0.24		0.39			0.14	2.36	0.78	1.02	0.39		1.45	
XVII	26.06	19.4	9.7	37.83			0.48		0.39			0.14	2.36	0.78	1.02	0.39		1.45	
XVIII	26.17	19.4	9.7	37.83				0.375	0.39			0.14	2.36	0.78	1.02	0.39		1.45	
XIX	26.17	19.4	9.7	37.83			0.375		0.39			0.14	2.36	0.78	1.02	0.39		1.45	
XX	26.37	19.4	9.7	37.83				0.17	0.39			0.14	2.36	0.78	1.02	0.39		1.45	
対照標準9	25.60	19.4	9.7	37.8					0.39			0.14	2.36	0.78	1.02	0.39		1.45	

1. ソルビトール 30%水溶液
2. 沈澱したメラミン-尿素-ホルムアルデヒド縮合生成物
3. 沈澱した尿素-ホルムアルデヒド縮合生成物
4. ラウリル硫酸ナトリウム
5. ヤシ油モノグリセリドホルムアルデヒド縮合生成物
6. カルボキシメチルセルロースナトリウム
7. ケイ酸マグネシウムアルミニウム
8. ヒドロキシエチルセルロース
9. 対照標準は列挙された成分に加えて重量比で0.97%のピロリン酸第1スズ塩を含んでいて歯みがきを含むような市販品として入手可能な弗化第1スズである。

第 2 表

実施例	量	50℃ で の 期 間					% ESR
		初	2 日後	7 日後	14 日後	21 日後	28 日後
IV	As is: 922(4.4)	802(4.1)	820(4.1)	--	--	767(4.2)	582(4.4)
	pH 6.2 1655	1720	1617	--	--	1744	1770
V	As is: 910(4.2)	737	717(4.3)	--	--	752(4.3)	671(4.3)
	pH 6.2 957	1084	982	--	--	1096	1031
VI	As is: 826(4.3)	723(4.5)	582(4.6)	652(4.5)	--	--	641(4.2)
	pH 6.2 537	532	540	642	--	--	666
VII	As is: 956(3.6)	--	577	528	--	--	457(3.8)
	pH 6.2 853	--	807	685	--	--	688
VIII	As is: 911(3.7)	--	469(3.7)	523(3.7)	--	--	435(3.8)
	pH 6.2 393	--	373	443	--	--	398
IX	As is: 793(4.2)	--	448(4.9)	478(5.0)	--	--	474(5.1)
	pH 6.2 926	--	567	575	--	--	523
X	As is: 529(4.3)	280(4.6)	257(5.1)	257(5.1)	--	--	210(5.2)
	pH 6.2 564	365	281	265	--	--	225
XI	As is: 631(4.3)	--	442(4.6)	422(4.8)	--	--	406(4.7)
	pH 6.2 730	--	424	434	--	--	400
XII	As is: 688(4.4)	628(4.3)	540(4.4)	502(4.3)	--	--	466(4.3)
	pH 6.2 313	395	470	443	--	--	417
XIII	As is: 212(4.8)	212(4.8)	--	183(4.8)	148	153(4.8)	153(4.8)
	pH 6.2 225	205	--	173	158	162	162
XIV	As is: 702(4.5)	711(4.3)	593(4.2)	526(4.3)	448(4.1)	--	--
	pH 6.2 188	185	197	276	281	--	--
XV	As is: 83(4.9)	59(4.9)	44(4.9)	32(4.8)	35(4.8)	--	--
	pH 6.2 92	47	40	43	43	--	--
XVI	As is: 513(4.8)	363(4.8)	295(5.2)	274(5.3)	248(5.6)	--	--
	pH 6.2 490	375	291	284	227	--	--
XVII	As is: 755(4.6)	--	519(4.9)	487(5.1)	--	--	466(5.3)
	pH 6.2 807	--	540	532	--	--	505
							最初 65.5
							30日後 73.9
							最初 47.8
							30日後 54.9
							最初 69.8
							30日後 74.1
							最初 30.4
							30日後 40.2
							最初 60.6
							30日後 41.4
							最初 64.8
							30日後 40.2



50℃で放置された時に第1表に示された対照標準配合物は次のような値を示した

最初	2日後	3日後	4日後	7日後	%	E.S.R
483(4.7)	232	96	100	45	最初	66.8
867	297	132	81	35	30日後	35.0

この対照標準配合物のSn(II)の量はわずかに2日の放置期後50%以上も減少してしまっていることがわかる。50℃で7日間放置後、この対照標準配合物のSn(II)の量はその最初の量の1/10以下に減少してしまっている。E.S.R値においても相応した減少が放置された対照用練歯みがきにおいてみられる。

一方、前記の実施例の練歯みがきはこのような厳しい貯蔵条件下においてさえ、長期間(28日)での放置後においても比較的一定のSn(II)の量を提供している。実施例の幾つかにわたって示されたE.S.R値もこの放置期間後でさえも実質的価値を示していると思われる。

実施例IVとVとの練歯みがきは通常の方法で用いた際に対照標準組成物と較べて虫歯生成の著しい減少が示された。

本発明によるその他の口腔用組成物は次のような処方のものである。

#### 実施例 XX I

口腔洗滌組成物を通常の方法を用いて次の成分を混合することによつて調製する。

成 分	重量%
エチルアルコール(50%エタノール 50%水)	83.00
グリセリン	12.00
メチルトリエタノールアンモニウム弗化物	2.88
エタノール-1-ヒドロキシ-1-1-ジ ホスホン酸ジ第1スズ塩	1.15
香 料	0.85

サツカリン

0.12

pHを6.5に調節

使用前にこの組成物を水20mlに2ml加えて稀釈する。この組成物は相当長期間にわたつて歯のホーロウ質に活性なSn(II)を高濃度で含有し、そして放置後でさえもホーロウ質溶解性を重質的に減少させる。この組成物はこのように1日2回かもしくはそれ以上通常の方法で使用すると虫歯の予防に効果的である。

#### 10 実施例 XX II

本発明のもう1つの口腔洗滌剤の実施態様は下記の様な処方のものである：

成 分	重量%
エタノール	35.00
グリセリン	10.00
ラウリルアミンヒドロフルオリド	0.72
塩化第1スズ	0.016
メタンジホスホン酸ジ第1スズ塩	0.15
香 料	0.16
サツカリン	0.12
水	残余

pHは6.0に調節

この口腔洗滌剤は数カ月間にわたつて有効な濃度のホーロウ質に活性な2価のスズを含んでいる。25 稀釈しないで通常の方法で用いる際に、この組成物はホーロウ質の溶解性と附随する虫歯とを実質的に減少させる。

#### 特許請求の範囲

- 1 (1)約25ppmから約4000ppmの範囲内の弗化物イオンを与えるのに十分な量の水溶性弗化物および(2)約0.05乃至約5.0重量%のメタンジホスホン酸又はエタノール-1-ヒドロキシ-1-1-ジホスホン酸のジ第1スズ塩とを含み、約2.5〜7.0の範囲内のpHを有するような虫歯予防用の口腔用組成物。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**